

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

## **RX FLUOVOSA**

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ  
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc*



### **1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

Mỗi viên nang cứng có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Fluoxetin hydroclorid tương đương với fluoxetin 20 mg

*Thành phần tá dược:* Maize starch, colloidal silica khan, vỏ nang cứng gelatin

*Thành phần vỏ nang cứng gelatin:*

- Nắp nang chứa quinolin vàng (E104), indigotin (E132), gelatin, titan dioxit (E171), nước tinh khiết;
- Thân nang chứa gelatin, titan dioxit (E171), nước tinh khiết

### **2. DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nang cứng cỡ '2' với nắp màu xanh lá cây đục và thân màu trắng đục, chứa bột màu trắng.

### **3. CHỈ ĐỊNH**

*Người lớn:*

- Các đợt trầm cảm nặng.
- Rối loạn ám ảnh cưỡng bức.
- Chứng ăn vô độ: Fluoxetin được chỉ định như thuốc bổ sung cho tâm lý trị liệu để giảm hoạt động ăn uống quá độ và thanh lọc.

*Trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên:*

Các đợt trầm cảm mức độ từ vừa đến nặng nếu trầm cảm không đáp ứng với liệu pháp tâm lý sau 4 - 6 đợt điều trị.

Thuốc chống trầm cảm nên được dùng cho trẻ em hoặc người trẻ bị trầm cảm từ vừa đến nặng chỉ khi kết hợp với một liệu pháp tâm lý đồng thời.

### **4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG**

**Liều dùng**

*Người lớn*

*Các đợt trầm cảm nặng*

Người lớn và người cao tuổi: liều khuyến cáo là 20 mg/ngày. Xem lại và điều chỉnh liều nếu cần thiết trong khoảng 3 - 4 tuần đầu điều trị và sau đó tùy thuộc theo đánh giá tình trạng lâm sàng.

Ở một số bệnh nhân không đáp ứng đủ với liều 20 mg, liều có thể tăng dần lên đến tối đa 60 mg mặc dù có thể có khả năng tăng tác dụng không mong muốn ở liều cao hơn. Điều chỉnh liều nên được thực hiện cẩn thận trên từng bệnh nhân để duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Bệnh nhân trầm cảm nên được điều trị trong một thời gian đủ ít nhất 6 tháng để đảm bảo rằng họ hết các triệu chứng.

#### Rối loạn ám ảnh cưỡng bức

*Người lớn và người cao tuổi:* Liều khuyến cáo là 20 mg/ngày. Ở một số bệnh nhân không đáp ứng đủ với liều 20 mg sau 2 tuần, liều có thể tăng dần lên đến tối đa 60 mg mặc dù có thể có khả năng tăng tác dụng không mong muốn ở liều cao hơn.

Nếu không thấy cải thiện trong vòng 10 tuần, điều trị bằng fluoxetin nên được xem xét lại. Nếu đã có đáp ứng điều trị tốt, có thể tiếp tục điều trị với liều được điều chỉnh cho từng bệnh nhân. Mặc dù không có nghiên cứu có hệ thống để trả lời câu hỏi tiếp tục việc điều trị bằng fluoxetin trong bao lâu, rối loạn ám ảnh cưỡng bức là một tình trạng mạn tính và nên xem xét tiếp tục sử dụng sau 10 tuần ở bệnh nhân có đáp ứng. Điều chỉnh liều nên được thực hiện cẩn thận trên cơ sở từng bệnh nhân để duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả. Sự cần thiết của điều trị nên được định kỳ đánh giá lại. Một số bác sĩ lâm sàng ủng hộ liệu pháp tâm lý hành vi đồng thời cho những bệnh nhân đã thực hiện tốt điều trị bằng thuốc.

Hiệu quả lâu dài (hơn 24 tuần) chưa được chứng minh với rối loạn ám ảnh cưỡng bức.

#### Chứng ăn vô độ

*Người lớn và người cao tuổi:* Liều 60 mg/ngày được khuyến cáo. Hiệu quả lâu dài (hơn 3 tháng) chưa được chứng minh.

#### Tắt cả các chỉ định

Liều khuyến cáo có thể tăng hoặc giảm. Liều trên 80 mg/ngày chưa được đánh giá một cách có hệ thống.

#### ***Trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên***

##### Đợt trầm cảm vừa đến nặng

Điều trị nên được bắt đầu và theo dõi dưới sự giám sát của chuyên gia. Liều khởi đầu là 10mg/ngày. Điều chỉnh liều nên được thực hiện cẩn thận cho từng bệnh nhân để duy trì bệnh nhân ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Sau một đến hai tuần, liều có thể tăng lên 20mg/ngày. Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng với liều hàng ngày lớn hơn 20 mg là rất ít. Chỉ có dữ liệu hạn chế về việc điều trị trên 9 tuần.

Trẻ em có cân nặng thấp hơn: Do nồng độ trong huyết tương cao hơn ở trẻ em có nhẹ cân, hiệu quả điều trị có thể đạt được với liều thấp hơn.

Đối với bệnh nhân nhi đáp ứng với điều trị, cần xem xét lại nhu cầu tiếp tục điều trị sau 6 tháng. Nếu không đạt được lợi ích lâm sàng trong vòng 9 tuần, điều trị nên được xem xét lại.

#### ***Bệnh nhân cao tuổi***

Thận trọng khi tăng liều và liều hàng ngày thường không được vượt quá 40 mg. Liều khuyến cáo tối đa là 60 mg/ngày.

#### ***Suy gan***

Liều thấp hơn hoặc tần suất thấp hơn (ví dụ, 20 mg mỗi hai ngày) nên được xem xét ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc có khả năng tương tác với fluoxetin.

**Các triệu chứng ngưng thuốc khi ngừng fluoxetin:** Nên tránh ngưng thuốc đột ngột. Khi ngừng điều trị bằng fluoxetin, nên giảm dần liều trong khoảng thời gian ít nhất một đến hai tuần để giảm nguy cơ các phản ứng ngưng thuốc. Nếu các triệu chứng không dung nạp xảy ra sau khi giảm liều hoặc sau khi ngừng điều trị, có thể xem xét dùng lại liều đã kê đơn trước đó. Sau đó, bác sĩ có thể tiếp tục giảm liều nhưng với tốc độ chậm hơn.

### **Cách dùng**

Thuốc dùng đường uống.

Fluoxetin có thể được dùng dưới dạng liều đơn hoặc chia làm nhiều lần, trong hoặc giữa các bữa ăn.

Khi ngừng dùng thuốc, các hoạt chất có hoạt tính sẽ tồn tại trong cơ thể trong nhiều tuần. Điều này nên được lưu ý khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với fluoxetin hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Chống chỉ định kết hợp fluoxetin với các chất ức chế monoamin oxydase không chọn lọc, không thể đảo ngược (ví dụ: iproniazid).
- Fluoxetin chống chỉ định kết hợp với metoprolol được sử dụng trong suy tim.

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

### **Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi**

Các hành vi liên quan đến tự tử (cố gắng tự tử và có ý nghĩ tự tử) và sự thù địch (chủ yếu là gây hấn, hành vi đối nghịch và tức giận) được quan sát thường xuyên hơn trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm so với điều trị bằng giả dược. Fluoxetin chỉ nên được sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 đến 18 tuổi để điều trị các đợt trầm cảm từ nhẹ đến nặng và không nên sử dụng cho các chỉ định khác. Nếu quyết định điều trị vẫn được đưa ra dựa trên nhu cầu lâm sàng, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện của các triệu chứng tự tử. Ngoài ra, chỉ có bằng chứng hạn chế liên quan đến ảnh hưởng lâu dài đến an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên, bao gồm ảnh hưởng đến tăng trưởng, trưởng thành tinh dục và phát triển nhận thức, cảm xúc và hành vi.

Trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 19 tuần, giảm chiều cao và tăng cân ở trẻ em và thanh thiếu niên được quan sát ở trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng fluoxetin. Việc có ảnh hưởng đến việc đạt được chiều cao bình thường khi trưởng thành hay không chưa được thiết lập. Không thể loại trừ khả năng trì hoãn ở tuổi dậy thì. Do đó, sự tăng trưởng và phát triển ở tuổi dậy thì (chiều cao, cân nặng và giai đoạn TANNER) nên được theo dõi trong và sau khi điều trị bằng fluoxetin. Nếu một trong hai bị chậm lại, nên xem xét tư vấn bác sĩ nhi khoa.

Trong các thử nghiệm nhi khoa, chứng hưng cảm và hưng cảm nhẹ thường được báo cáo. Do đó, cần theo dõi thường xuyên sự xuất hiện của chứng hưng cảm / hưng cảm nhẹ. Nên ngừng sử dụng fluoxetin ở bất kỳ bệnh nhân nào bước vào giai đoạn hưng cảm.

Điều quan trọng là bác sĩ kê đơn cần thảo luận cẩn thận về những nguy cơ và lợi ích của việc điều trị với trẻ/người trẻ và/ hoặc cha mẹ của họ.

#### ***Ý nghĩ tự tử / tự tử hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi***

Trầm cảm có liên quan đến việc tăng nguy cơ ý nghĩ tự tử, tự gây tổn thương và tự tử (các biến cố liên quan đến tự tử). Nguy cơ này vẫn tồn tại cho đến khi có sự thuyên giảm đáng kể của bệnh. Vì sự cải thiện có thể không xảy ra trong vài tuần đầu điều trị, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ cho đến khi có cải thiện. Theo kinh nghiệm lâm sàng, nguy cơ tự tử có thể tăng lên trong giai đoạn đầu của sự phục hồi.

Các tình trạng tâm thần khác mà fluoxetin được chỉ định cũng có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến tự tử. Ngoài ra, những tình trạng này có thể là bệnh mắc cùng với đợt trầm cảm nặng. Do đó, các biện pháp phòng ngừa khi điều trị bệnh nhân trầm cảm cũng nên được thực hiện khi điều trị bệnh nhân mắc các rối loạn tâm thần khác.

Bệnh nhân có tiền sử các biến cố liên quan đến tự tử, biểu hiện ý tưởng tự tử trước khi bắt đầu điều trị được biết là có nguy cơ tự tử hoặc nỗ lực tự tử cao hơn và nên được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị.

Giám sát chặt chẽ bệnh nhân và đặc biệt là những người có nguy cơ cao nên đi kèm với điều trị bằng thuốc đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị và sau khi thay đổi liều. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi bất kỳ tình trạng lâm sàng xấu đi, hành vi hoặc suy nghĩ tự tử và thay đổi bất thường trong hành vi và tư vấn y tế ngay lập tức nếu có các triệu chứng này.

#### ***Ảnh hưởng tim mạch***

Các trường hợp kéo dài khoảng QT và rối loạn nhịp thất bao gồm cả xoắn đỉnh đã được báo cáo trong giai đoạn sau lưu hành.

Fluoxetin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có các tình trạng như hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử gia đình bị kéo dài khoảng QT hoặc các tình trạng lâm sàng khác có thể dẫn đến rối loạn tim (ví dụ như hạ kali máu, hạ magiê máu, nhịp tim chậm, nhồi máu cơ tim cấp hoặc suy tim cấp), hoặc tăng phơi nhiễm với fluoxetin (ví dụ, suy gan) hoặc sử dụng đồng thời các thuốc được biết là gây ra kéo dài khoảng QT và / hoặc xoắn đỉnh.

Đối với bệnh nhân mắc bệnh tim ổn định, cần xem xét lại ECG trước khi bắt đầu điều trị.

Nếu các dấu hiệu rối loạn nhịp tim xảy ra trong khi điều trị bằng fluoxetin, nên ngừng điều trị và nên thực hiện kiểm tra ECG.

#### ***Chất ức chế monoamin oxydase không chọn lọc và không thể đảo ngược (ví dụ: iproniazid)***

Một số trường hợp phản ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng SSRI kết hợp với chất ức chế monoamin oxydase không chọn lọc, không thể đảo ngược (MAOI).

Những trường hợp này biểu hiện với các triệu chứng giống như hội chứng serotonin (có thể bị nhầm lẫn với (hoặc được chẩn đoán là) hội chứng thần kinh ác tính). Cyproheptadin hoặc

dantrolen có thể có lợi cho bệnh nhân gặp phải các phản ứng như vậy. Các triệu chứng của tương tác thuốc với MAOI bao gồm: tăng thân nhiệt, cứng khớp, nhược cơ, mất ổn định tự chủ có thể kèm với sự biến động nhanh của các dấu hiệu sống còn, thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm nhầm lẫn, cầu kính và kích động cực độ cho đến mê sảng và hôn mê.

Do đó, fluoxetine được chống chỉ định kết hợp với MAOI không chọn lọc không thể đảo ngược. Do tác dụng kéo dài hai tuần sau đó, điều trị bằng fluoxetine chỉ nên được bắt đầu 2 tuần sau khi ngừng sử dụng MAOI không chọn lọc không thể đảo ngược. Tương tự, nên bắt đầu điều trị bằng MAOI không chọn lọc không thể đảo ngược ít nhất 5 tuần sau khi ngừng dùng fluoxetine.

#### ***Hội chứng serotonin hoặc các biến cố giống như hội chứng thần kinh ác tính***

Trong các trường hợp hiếm gặp, sự phát triển của hội chứng serotonin hoặc các biến cố giống như hội chứng thần kinh ác tính đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng fluoxetine, đặc biệt khi dùng kết hợp với các serotonergic khác và/ hoặc thuốc an thần kinh. Vì các hội chứng này có thể dẫn đến các tình trạng đe dọa đến tính mạng nên ngừng điều trị bằng fluoxetine khi xuất hiện các biến cố đó (đặc trưng bởi các triệu chứng như tăng thân nhiệt, cứng khớp, suy nhược cơ thể, mất ổn định tự chủ có thể đi kèm sự biến động nhanh của các dấu hiệu sống còn, thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm nhầm lẫn, cầu gắt, kích động cực độ tiến triển đến mê sảng và hôn mê) và bắt đầu điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

#### ***Hung cảm***

Thuốc chống trầm cảm nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hưng cảm/hưng cảm nhẹ. Như với tất cả các thuốc chống trầm cảm, nên ngừng sử dụng fluoxetine ở bất kỳ bệnh nhân nào bước vào giai đoạn hưng cảm.

#### ***Xuất huyết***

Đã có báo cáo về chảy máu bất thường ở da như bầm máu và ban xuất huyết với các SSRI. Bầm máu đã được báo cáo là một biến cố không thường gặp trong khi điều trị bằng fluoxetine. Các biểu hiện xuất huyết khác (ví dụ, xuất huyết phụ khoa, xuất huyết đường tiêu hóa và xuất huyết da hoặc niêm mạc khác) đã được báo cáo hiếm gặp. Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng SSRI, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông đường uống, các thuốc được biết là ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (ví dụ như thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, phenothiazin, hầu hết các thuốc TCA, aspirin, NSAID) hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ chảy máu và ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn chảy máu.

#### ***Co giật***

Co giật là một nguy cơ tiềm ẩn với thuốc chống trầm cảm. Do đó, cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, fluoxetine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử co giật. Nên ngừng điều trị ở bất kỳ bệnh nhân nào thấy có tiến triển co giật hoặc tăng tần suất co giật. Nên tránh sử dụng fluoxetine ở những bệnh nhân bị rối loạn co giật/ động kinh không ổn định và theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân bị động kinh đã được kiểm soát.

#### ***Liệu pháp chống co giật (ECT)***

Đã có những báo cáo hiếm gặp về co giật kéo dài ở những bệnh nhân đang điều trị bằng fluoxetine, do đó nên thận trọng.

#### ***Tamoxifen***

Fluoxetin, một chất ức chế mạnh CYP2D6, có thể dẫn đến giảm nồng độ endoxifen, một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính quan trọng nhất của tamoxifen. Do đó, fluoxetin nên được tránh sử dụng bất cứ khi nào có thể trong quá trình điều trị bằng tamoxifen.

#### ***Chứng đứng ngồi không yên / bồn chồn tâm lý***

Việc sử dụng fluoxetin có liên quan đến sự phát triển của chứng đứng ngồi không yên, đặc trưng bởi sự bồn chồn, phiền muộn hoặc khó chịu chủ quan và cần phải di chuyển thường xuyên đi kèm với việc không thể ngồi hoặc đứng yên. Điều này rất có thể xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân phát triển các triệu chứng này, việc tăng liều có thể gây bất lợi.

#### ***Đái tháo đường***

Ở những bệnh nhân đái tháo đường, điều trị bằng SSRI có thể thay đổi kiểm soát đường huyết. Hạ đường huyết đã xảy ra trong khi điều trị bằng fluoxetin và tăng đường huyết sau khi ngừng thuốc. Liều insulin và/ hoặc thuốc hạ đường huyết đường uống có thể cần phải được điều chỉnh.

#### ***Chức năng gan / thận***

Fluoxetin được chuyển hóa rộng ở gan và bài tiết qua thận. Liều thấp hơn ví dụ dùng liều cách ngày, được khuyến dùng ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan đáng kể. Khi dùng fluoxetin 20 mg/ ngày trong 2 tháng, bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 10 ml/phút) cần lọc máu cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ fluoxetin hoặc norfluoxetin trong huyết tương so với nhóm có chức năng thận bình thường.

#### ***Phát ban và phản ứng dị ứng***

Phát ban, các phản ứng phản vệ và các phản ứng toàn thân tiến triển, đôi khi nghiêm trọng (liên quan đến da, thận, gan hoặc phổi) đã được báo cáo. Khi xuất hiện ban hoặc các dị ứng khác mà không thể xác định được lý do gây bệnh khác, nên ngừng sử dụng fluoxetin.

#### ***Giảm cân***

Giảm cân có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng fluoxetin nhưng mức giảm thường tỷ lệ thuận với cân nặng cơ thể.

#### ***Các triệu chứng ngưng thuốc khi ngừng điều trị SSRI***

Các triệu chứng ngưng thuốc khi ngừng điều trị là phổ biến, đặc biệt nếu ngừng thuốc đột ngột. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng phụ gặp phải khi ngừng điều trị xảy ra ở khoảng 60% bệnh nhân ở cả hai nhóm dùng fluoxetin và giả dược. Trong số các phản ứng có hại này, 17% ở nhóm fluoxetin và 12% ở nhóm giả dược là có tính chất nghiêm trọng.

Nguy cơ của các triệu chứng ngưng thuốc có thể phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm thời gian, liều điều trị và tốc độ giảm liều. Chóng mặt, rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm), rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và giấc mơ dữ dội), suy nhược, kích động hoặc lo lắng, buồn nôn và/ hoặc nôn, run và đau đầu là những phản ứng được báo cáo thường gặp nhất. Nói chung, các triệu chứng này là nhẹ đến trung bình; tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có thể bị nặng. Chúng thường xảy ra trong vài ngày đầu sau khi ngừng điều trị. Nói chung, các triệu chứng này là tự giới hạn và thường hết trong vòng 2 tuần mặc dù chúng có thể kéo dài (2-3 tháng trở lên) ở một số bệnh nhân. Do đó, khuyến cáo rằng fluoxetin nên được giảm dần khi ngừng điều trị trong khoảng thời gian ít nhất một đến hai tuần tùy theo nhu cầu của bệnh nhân.

#### ***Giãn đồng tử***

Giãn đồng tử đã được báo cáo liên quan đến fluoxetine; do đó, nên thận trọng khi kê toa fluoxetine ở những bệnh nhân bị tăng nhãn áp hoặc những người có nguy cơ mắc bệnh tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính.

## 7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### **Phụ nữ có thai**

Một số nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ dị tật tim mạch liên quan đến việc sử dụng fluoxetine trong ba tháng đầu. Cơ chế chưa được biết. Nhìn chung, dữ liệu cho thấy nguy cơ sinh con bị khiếm khuyết tim mạch sau khi phơi nhiễm với fluoxetine của mẹ là ở mức 2/100 so với tỷ lệ dự kiến đối với các khuyết tật như vậy là khoảng 1/100 trong dân số nói chung.

Dữ liệu dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng SSRI trong thai kỳ, đặc biệt là ở cuối thai kỳ, có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp phổi kéo dài ở trẻ sơ sinh (PPHN). Nguy cơ quan sát được là khoảng 5 trường hợp trên 1000 ca mang thai. Trong dân số nói chung, 1 đến 2 trường hợp PPHN trên 1000 ca mang thai xảy ra.

Không nên sử dụng fluoxetine trong khi mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ cần điều trị bằng fluoxetine và xem xét nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Nên tránh ngưng thuốc đột ngột trong thai kỳ. Nếu sử dụng fluoxetine trong khi mang thai, cần thận trọng, đặc biệt là cuối thai kỳ hoặc ngay trước khi chuyển dạ vì một số tác dụng khác đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh: khó chịu, run rẩy, hạ trương lực, khóc dai dẳng, khó bú hoặc ngủ. Những triệu chứng này có thể là tác dụng serotonergic hoặc hội chứng cai thuốc. Thời điểm xảy ra và thời gian kéo dài của các triệu chứng này có thể liên quan đến thời gian bán hủy dài của fluoxetine (4 - 6 ngày) và chất chuyển hóa hoạt động của nó, norfluoxetine (4-16 ngày).

### **Phụ nữ cho con bú**

Fluoxetine và chất chuyển hóa norfluoxetine của nó, được biết là bài tiết qua sữa mẹ. Các tác dụng phụ đã được báo cáo ở trẻ bú mẹ. Nếu điều trị bằng fluoxetine được coi là cần thiết, nên ngừng cho con bú; tuy nhiên, nếu tiếp tục cho con bú, nên sử dụng liều fluoxetine thấp nhất có hiệu quả.

### **Khả năng sinh sản**

Dữ liệu động vật đã chỉ ra rằng fluoxetine có thể ảnh hưởng đến chất lượng tinh trùng.

Báo cáo trường hợp của con người với một số SSRI đã chỉ ra rằng ảnh hưởng đến chất lượng tinh trùng là có thể đảo ngược.

Tác động đến khả năng sinh sản của con người đã không được quan sát cho đến nay.

## 8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Fluoxetine không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mặc dù fluoxetine đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến hoạt động tâm thần vận động ở những người tình nguyện khỏe mạnh, bất kỳ loại thuốc tác dụng trên thần kinh nào cũng có thể làm giảm khả năng phán đoán hoặc kỹ năng. Bệnh nhân nên được khuyên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm cho đến khi họ chắc chắn rằng không bị ảnh hưởng.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

*Thời gian bán hủy:* Thời gian bán hủy dài của cả fluoxetine và norfluoxetine nên được lưu ý khi xem xét tương tác dược động học hoặc dược lực học (ví dụ: khi chuyển từ fluoxetine sang thuốc chống trầm cảm khác).

#### **Các kết hợp bị chống chỉ định**

*Các chất ức chế monoamin oxydase không chọn lọc, không thể đảo ngược (ví dụ: iproniazid):* Một số trường hợp phản ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng SSRI kết hợp với chất ức chế monoamin oxydase không chọn lọc không thể đảo ngược (MAOI).

Những trường hợp này biểu hiện với các triệu chứng giống như hội chứng serotonin (có thể bị nhầm lẫn với (hoặc được chẩn đoán là) hội chứng thần kinh ác tính). Cyproheptadin hoặc dantrolen có thể có lợi cho bệnh nhân gặp phải các phản ứng như vậy. Các triệu chứng tương tác thuốc với MAOI bao gồm: tăng thân nhiệt, cứng khớp, nhược cơ, mất tự chủ có thể đi kèm với sự biến động nhanh của các dấu hiệu sống còn, thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm nhầm lẫn, cáu gắt và kích động cực độ tiến đến mê sảng và hôn mê.

Do đó, fluoxetine được chống chỉ định kết hợp với MAOI không thể đảo ngược, không chọn lọc. Do tác dụng kéo dài hai tuần sau đó, điều trị bằng fluoxetine chỉ nên được bắt đầu 2 tuần sau khi ngừng sử dụng MAOI không thể đảo ngược, không chọn lọc. Tương tự, nên bắt đầu điều trị bằng MAOI không chọn lọc không thể đảo ngược ít nhất 5 tuần sau khi ngừng dùng fluoxetine.

*Metoprolol được sử dụng trong suy tim:* nguy cơ phản ứng phụ của metoprolol, bao gồm nhịp tim chậm quá mức, có thể tăng lên do chuyển hóa của nó bị ức chế bởi fluoxetine.

#### **Các kết hợp không được khuyến cáo**

*Tamoxifen:* Tương tác dược động học giữa các thuốc ức chế CYP2D6 và tamoxifen, cho thấy giảm 65-75% nồng độ trong huyết tương của một trong những dạng có hoạt tính mạnh hơn của tamoxifen, tức là endoxifen, đã được báo cáo trong tài liệu. Giảm hiệu quả của tamoxifen đã được báo cáo khi sử dụng cùng với một số thuốc chống trầm cảm SSRI trong một số nghiên cứu. Do không thể được loại trừ khả năng giảm tác dụng của tamoxifen, tránh sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh (bao gồm cả fluoxetine) bất cứ khi nào có thể.

*Rượu:* Trong thử nghiệm chính thức, fluoxetine không làm tăng nồng độ cồn trong máu hoặc tăng cường tác dụng của rượu. Tuy nhiên, không nên kết hợp giữa trị liệu SSRI và rượu.

*MAOI-A bao gồm linezolid và methylthionium clorid (xanh methylen):* Nguy cơ mắc hội chứng serotonin bao gồm tiêu chảy, nhịp tim nhanh, đỏ mề hôi, run, nhầm lẫn hoặc hôn mê. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời các thuốc này với fluoxetine, theo dõi lâm sàng chặt chẽ nên được thực hiện và các thuốc dùng đồng thời nên bắt đầu ở liều khuyến cáo thấp hơn.

*Mequitazin:* nguy cơ các phản ứng có hại của mequitazin (như kéo dài khoảng QT) có thể tăng lên do chuyển hóa của nó bị ức chế bởi fluoxetine.

#### **Các kết hợp cần thận trọng**

*Phenytoin:* Những thay đổi về nồng độ trong máu đã được quan sát thấy khi kết hợp với fluoxetine. Trong một số trường hợp, độc tính đã xuất hiện. Cần xem xét sử dụng lịch dùng thuốc của thuốc dùng đồng thời một cách thận trọng và theo dõi tình trạng lâm sàng.

*Thuốc serotoninergic (lithium, tramadol, triptans, tryptophan, selegilin (MAOI-B), St. John's Wort (Hypericum perforatum))*: Đã có báo cáo về hội chứng serotonin nhẹ khi các SSRI được sử dụng cùng với các thuốc cũng có tác dụng serotoninergic. Do đó, việc sử dụng đồng thời fluoxetine với các thuốc này nên được thực hiện thận trọng, theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn và thường xuyên hơn.

*Kéo dài khoảng QT*: Nghiên cứu dược động học và dược lực học giữa fluoxetine và các thuốc khác kéo dài khoảng QT chưa được thực hiện. Không thể loại trừ tác dụng hiệp đồng của fluoxetine và các thuốc này. Do đó, phối hợp fluoxetine với các thuốc kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc chống loạn thần (ví dụ như dẫn xuất phenothiazin, pimozid, haloperidol), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc kháng khuẩn nhất định (ví dụ sparfloxacin, moxifloxacin, pentamidin, erythromycin tiêm tĩnh mạch), thuốc điều trị sốt rét đặc biệt là halofantrin, một số thuốc kháng histamin nhất định (astemizol, mizolastin) nên được sử dụng thận trọng.

*Thuốc ảnh hưởng đến cầm máu (thuốc chống đông đường uống, thuốc chống kết tập tiểu cầu bao gồm aspirin và NSAID)*: nguy cơ chảy máu tăng. Cần theo dõi lâm sàng và theo dõi thường xuyên hơn chỉ số INR với thuốc chống đông đường uống. Có thể cần điều chỉnh liều trong quá trình điều trị bằng fluoxetine và sau khi ngừng thuốc.

*Cyproheptadin*: Có các báo cáo về giảm hoạt tính chống trầm cảm của fluoxetine khi được sử dụng kết hợp với cyproheptadin.

*Thuốc gây hạ natri máu*: Hạ natri máu là tác dụng không mong muốn của fluoxetine. Sử dụng kết hợp với các thuốc khác gây hạ natri máu (ví dụ: thuốc lợi tiểu, desmopressin, carbamazepin và oxcarbazepin) có thể dẫn đến tăng nguy cơ.

*Thuốc làm hạ ngưỡng co giật*: Co giật là tác dụng không mong muốn của fluoxetine. Sử dụng kết hợp với các thuốc gây hạ ngưỡng co giật khác (ví dụ: các TCA, SSRI khác, phenothiazin, butyrophenon, mefloquin, cloroquin, bupropion, tramadol) có thể dẫn đến tăng nguy cơ.

*Các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2D6*: Fluoxetine là chất ức chế mạnh enzyme CYP2D6, do đó điều trị đồng thời với các thuốc cũng được chuyển hóa bởi hệ thống enzyme này có thể dẫn đến tương tác thuốc, đặc biệt là những thuốc có chỉ số điều trị hẹp (như flecainid, propafenon và nebivolol), atomoxetine, carbamazepin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và risperidon. Chúng nên được bắt đầu trị liệu với hoặc điều chỉnh liều ở mức thấp trong khoảng liều điều trị. Điều này cũng có thể áp dụng nếu fluoxetine đã được sử dụng trong 5 tuần trước.

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại thường được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng fluoxetine là đau đầu, buồn nôn, mất ngủ, mệt mỏi và tiêu chảy. Cường độ và tần suất của các tác dụng không mong muốn có thể giảm khi tiếp tục điều trị và thường không dẫn đến việc ngừng điều trị.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR  $\geq$  1/10), thường gặp (1/100  $\leq$  ADR < 1/10), ít gặp (1/1000  $\leq$  ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000  $\leq$  ADR < 1/1000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000);

<b>Rất thường gặp</b>	<b>Thường gặp</b>	<b>Ít gặp</b>	<b>Hiếm gặp</b>
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết:</i>			
			Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu trung tính Giảm bạch cầu
<i>Rối loạn hệ miễn dịch:</i>			
			Phản ứng phản vệ Bệnh huyết thanh
<i>Rối loạn nội tiết:</i>			
			Bài tiết hormon chống bài niệu không thích hợp
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</i>			
	Giảm thèm ăn		Giảm natri huyết
<i>Rối loạn tâm thần:</i>			
Mất ngủ	Lo âu Kích động Bồn chồn Căng thẳng Giảm ham muốn tình dục Rối loạn giấc ngủ Giấc mơ bất thường	Rối loạn giải thể nhân cách Hung phấn Phản kích Suy nghĩ bất thường Cực khoái bất thường Nghiến răng Ý nghĩ và hành vi tự tử	Hung cảm nhẹ Hung cảm Áo giác Kích động Các cơn hoảng sợ Nhảm lẫn Loạn phát âm Gây hấn
<i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>			
Đau đầu	Khó tập trung Chóng mặt Loạn vị giác Ngủ lịm Ngủ gà Run rẩy	Tăng động tâm thần vận động Loạn vận động Mất điều hòa Rối loạn thăng bằng Giật rung cơ Suy giảm trí nhớ	Cơ giật Chứng đứng ngồi không yên Hội chứng serotonin
<i>Rối loạn thị giác:</i>			
	Tầm nhìn mờ	Giãn đồng tử	
<i>Rối loạn thính giác:</i>			
		Ủ tai	
<i>Rối loạn tim mạch:</i>			

	Đánh trống ngực Khoảng QT kéo dài		Loạn nhịp thất bao gồm cả xoắn đỉnh
<i>Rối loạn mạch máu:</i>			
	Đò bùng	Hạ huyết áp	Viêm mạch Giãn mạch
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:</i>			
	Ngáp	Khó thở Chảy máu cam	Viêm họng Các biến cố trên phổi (viêm và/ hoặc xơ nang)
<i>Rối loạn tiêu hóa:</i>			
Tiêu chảy Buồn nôn	Nôn Khó tiêu Khô miệng	Chứng khó nuốt Xuất huyết tiêu hóa	Đau thực quản
<i>Rối loạn gan - mật:</i>			
			Viêm gan
<i>Rối loạn da và mô dưới da:</i>			
	Phát ban Nổi mào đay Ngứa Tăng tiết mồ hôi	Rụng tóc Tăng xu hướng bị bầm Mồ hôi lạnh	Phù mạch Bầm máu Phản ứng nhạy cảm ánh sáng Ban xuất huyết Ban đỏ đa dạng Hội chứng Stevens- Johnson Hoại tử biểu bì nhiễm độc (Hội chứng Lyell)
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết:</i>			
	Đau khớp	Cơ giật cơ bắp	Đau cơ
<i>Rối loạn thận và tiết niệu:</i>			
	Tiểu rắt	Khó tiểu	Bí tiểu Rối loạn tiểu tiện
<i>Rối loạn hệ sinh sản và vú:</i>			
	Xuất huyết phụ khoa Rối loạn cương dương Rối loạn xuất tinh	Rối loạn chức năng tinh dục	Hội chứng đa tiết sữa Tăng prolactin máu Cương đau dương vật
<i>Các rối loạn chung và tại đường dùng:</i>			
Mệt mỏi	Cảm giác bồn chồn Ồn lạnh	Khó ở Cảm thấy bất thường Cảm thấy lạnh	Xuất huyết niêm mạc

		Cảm thấy nóng	
<i>Các xét nghiệm:</i>			
	Giảm cân	Tăng transaminases Tăng Gamma- glutamyltransferase	

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng quá liều

Các trường hợp quá liều fluoxetin đơn trị liệu thường là một đợt nhẹ. Các triệu chứng của quá liều bao gồm buồn nôn, nôn, co giật, rối loạn chức năng tim mạch từ rối loạn nhịp tim không triệu chứng (bao gồm rối loạn nhịp nút nhĩ thất và nhịp thất) hoặc kéo dài khoảng QT tới tim ngừng đập (bao gồm cả các trường hợp rất hiếm gặp của xoắn đỉnh), rối loạn chức năng phổi, và các dấu hiệu của trạng thái hệ thần kinh trung ương thay đổi từ kích động đến hôn mê. Tử vong do dùng quá liều fluoxetin đơn trị liệu là cực kỳ hiếm.

### Cách xử trí

Theo dõi tim và các dấu hiệu sống còn được khuyến cáo, cùng với các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng thông thường. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu được biết đến.

Gây lợi tiểu, thẩm tách máu, lọc máu hấp phụ và truyền máu trao đổi đường như không có lợi. Than hoạt tính có thể được sử dụng với sorbitol có thể có hiệu quả tương tự hoặc cao hơn so với gây nôn hoặc rửa dạ dày. Trong xử lý quá liều, xem xét khả năng quá liều nhiều loại thuốc. Có thể cần theo dõi y tế chặt chẽ trong một thời gian dài ở những bệnh nhân đã sử dụng lượng quá nhiều chống trầm cảm ba vòng nếu họ cũng đang dùng hoặc đã sử dụng gần đây fluoxetin.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc.

**Mã ATC:** N06A B03.

### Cơ chế tác dụng:

Fluoxetin là một chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc, và điều này có lẽ giải thích cho cơ chế hoạt động của nó. Fluoxetin thực tế không có ái lực với các thụ thể khác chẳng hạn như  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- và  $\beta$ -adrenergic; serotonergic; dopaminergic; histaminergic1; muscarinic; và GABA.

## 13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu:

Fluoxetin được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa sau khi uống. Sinh khả dụng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

### Phân bố:

Fluoxetin gắn kết rộng với protein huyết tương (khoảng 95%) và nó được phân bố rộng rãi (thể tích phân bố: 20-40 L/kg). Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định đạt được sau khi dùng thuốc trong vài tuần. Nồng độ trạng thái hằng định sau khi dùng thuốc kéo dài tương tự như nồng độ được thấy sau 4 đến 5 tuần.

**Chuyển hóa:**

Fluoxetin có dược động học phi tuyến tính với chuyển hóa lần đầu tại gan. Nồng độ tối đa trong huyết tương thường đạt được sau khi dùng 6 đến 8 giờ. Fluoxetin được chuyển hóa rộng rãi nhờ enzym đa hình CYP2D6. Fluoxetin được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính norfluoxetin (desmethylfluoxetin) nhờ quá trình khử methyl.

**Thải trừ:**

Thời gian bán hủy của fluoxetin là 4 đến 6 ngày và của norfluoxetin là 4 đến 16 ngày. Thời gian bán hủy dài này giải thích cho sự tồn tại của thuốc đến 5-6 tuần sau khi ngừng thuốc. Bài tiết chủ yếu qua thận (khoảng 60%). Fluoxetin được tiết vào sữa mẹ.

**Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

*Người cao tuổi:* Thông số động học không bị thay đổi ở người cao tuổi khỏe mạnh khi so sánh với người trẻ tuổi.

*Trẻ em:* Nồng độ trung bình của fluoxetin ở trẻ em cao hơn khoảng 2 lần so với ở thanh thiếu niên và nồng độ norfluoxetin trung bình cao hơn 1,5 lần. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể và cao hơn ở trẻ em có cân nặng thấp hơn. Giống như ở người lớn, fluoxetin và norfluoxetin tích tụ đáng kể sau nhiều liều uống; nồng độ ở trạng thái hằng định đã đạt được trong vòng 3 đến 4 tuần sau khi dùng thuốc hàng ngày.

*Suy gan:* Trong trường hợp suy gan (xơ gan do rượu), thời gian bán hủy của fluoxetin và norfluoxetin lần lượt tăng lên tới 7 và 12 ngày. Liều lượng thấp hơn và tần suất dùng thuốc thấp hơn nên được xem xét.

*Suy thận:* Sau khi dùng liều fluoxetin đơn liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng (vô niệu), các thông số động học không bị thay đổi khi so sánh với các tình nguyện viên khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi dùng lặp lại, có thể thấy sự gia tăng của nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

**14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.



**15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS.

**16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**Cơ sở sản xuất:** Medifar Manufacturing S.A.

**Địa chỉ:** Parque Industrial Armando Martins Tavares, Rua Outeiro Da Armada No 5, Condeixa-A-Nova 3150-194 Sebal Portugal (Bồ Đào Nha)